

## Przegląd randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych w grupie osób w wieku podeszłym

*W niniejszym przeglądzie omawiane są wyniki badań klinicznych pierwotnie projektowanych w populacji po 65. roku życia lub sub-analizy i meta-analizy badań klinicznych wykonywanych w szerszych populacjach wiekowych, a dotyczących osób w wieku podeszłym.*

### **Rzymska bogini świtu a efekt stosowania rosuwastatyny u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych przewlekłej hemodializie - wyniki badania AURORA**

### ***Roman goddess of the dawn and the effect of rosuvastatin in subjects with end-stage renal disease on chronic haemodialysis - the results of the AURORA study***

**Marcin Barylski<sup>1</sup>, Maciej Banach<sup>2</sup>, Jacek Rysz<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup> Zakład Nadciśnienia Tętniczego, Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi,

<sup>3</sup> Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Medycyny Rodzinnej, Katedra Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

## Streszczenie

Terapia statyną nie chroni przed zdarzeniami sercowo-naczyniowymi pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych przewlekłej hemodializie, zgodnie z wynikami badania AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events), przedstawionymi podczas tegorocznej sesji naukowej American College of Cardiology (ACC) i jednocześnie opublikowanymi na łamach New England Journal of Medicine. Kiedy w 2005 roku badanie rozpoczynano, prowadzący je badacze mieli nadzieję, że terapia statyną, która redukuje zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz śmiertelność u pacjentów bez chorób nerek lub z łagodniejszą postacią ich niewydolności, spowoduje podobne efekty w grupie pacjentów w ostatniej fazie niewydolności nerek (ESRD - End-Stage Renal Disease), poddawanych hemodializoterapii, którzy do niedawna wykluczani byli z badań klinicznych dotyczących skuteczności statyn w prewencji sercowo-naczyniowej. *Geriatrics 2009; 3: 119-124.*

*Słowa kluczowe: AURORA, rosuwastatyna, niewydolność nerek, ryzyko sercowo-naczyniowe*

## Summary

Statin therapy does not prevent cardiovascular events and death in patients with end-stage renal disease (ESRD) who are on hemodialysis, according to A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events (AURORA), presented at the American College of Cardiology 2009 Scientific Sessions and published simultaneously online in the New England Journal of Medicine. When the trial started in 2005, it was the hope of the AURORA investigators, that statin therapy, which reduces cardiovascular events and mortality in patients without renal disease and patients with modest renal failure, would be just as useful in ESRD patients on hemodialysis - a population that has generally been excluded from statin-outcome trials. *Geriatrics 2009; 3: 119-124.*

*Keywords: AURORA, rosuvastatin, renal failure, cardiovascular risk*

## Wprowadzenie

Chorzy ze schyłkową niewydolnością nerek poddawani przewlekłej hemodializoterapii stanowią grupę obciążoną wysokim ryzykiem przedwczesnego rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [1]. Ich charakter i rozkład jest nieco odmienny od populacji ogólnej - dominują nagły zgon sercowy oraz niewydolność serca. Ryzyka tego nie tłumaczą ponadto tzw. klasyczne czynniki ryzyka [2]. Stężenie cholesterolu LDL u osób z zaawansowaną chorobą nerek może być niskie lub prawidłowe, nie ma poza tym pewności, co do skuteczności terapii hipolipemizującej w tej grupie chorych. Spowodowane jest to faktem, iż osoby ze schyłkową niewydolnością nerek były do niedawna wykluczane z badań klinicznych dotyczących skuteczności statyn w prewencji sercowo-naczyniowej. W jedynym jak dotąd dużym badaniu klinicznym 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) nie wykazano korzyści z terapii atorwastatyną (20 mg) u osób z cukrzycą poddawanych hemodializoterapii [3].

W 2005 roku rozpoczęto badanie kliniczne **AURORA** (A study to evaluate the Use of **Rosuvastatin** in subjects **On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events**). Prowadzący je badacze mieli nadzieję wykazać, że leczenie statynami przynosi w grupie pacjentów w ostatniej fazie niewydolności nerek (ESRD - End-Stage Renal Disease), poddawanych hemodializom, korzystne efekty, podobne jak u pacjentów bez chorób nerek lub z łagodniejszą postacią ich niewydolności. Wyniki badania ogłoszono podczas tegorocznej sesji naukowej American College of Cardiology (ACC) w Orlando (USA).

## Cel badania i rodzaj protokołu

Badanie AURORA miało charakter randomizowany i wielośrodkowy. Przeprowadzone zostało metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo [4].

Za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto czas do wystąpienia dużego zdarzenia sercowo-naczyniowego (zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: śmiertelność całkowita, czas przeżycia wolnego od zdarzeń sercowo-naczyniowych, konieczność wykonania zabiegu z powodu zakrzepicy lub zwężenia dostępu naczyniowego do hemodializy,

zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej lub obwodowej, zgon sercowo-naczyniowy, zgon z przyczyn pozasercowych [4].

## Badana populacja i rodzaj zastosowanej interwencji

Do badania włączono chorych w wieku 50–80 lat ze schyłkową niewydolnością nerek, leczonych od co najmniej 3 miesięcy hemodializami. Chorych przydzielano losowo do leczenia rosuwastatyną 10 mg/dobę lub placebo. Łącznie włączono 2776 chorych: 1391 przydzielono do leczenia rosuwastatyną, 1385 do grupy placebo. Chorzy w obu grupach zostali prawidłowo dobrani pod względem płci, wieku, rasy, czasu trwania hemodializoterapii oraz stosowanej farmakoterapii. Chorych obserwowano średnio przez 3,2 roku (maksymalnie 5,6 roku) [4].

Kryteria wyłączenia stanowiły: terapia statyną w ciągu ostatnich 6 miesięcy, spodziewany przeszczep nerki w nadchodzącym roku, aktywność kinazy kreatynowej ponad 3-krotnie przewyższająca górną granicę normy, aktywność aminotransferazy alaninowej ponad 3-krotnie przewyższająca górną granicę normy, niekontrolowana niedoczynność tarczycy (TSH 1,5 raza powyżej górnej granicy normy), rozrost złośliwy w wywiadzie, poważne zaburzenia hematologiczne, żołądkowo-jelitowe, choroby zakaźne i metaboliczne (z wyjątkiem cukrzycy). Charakterystykę populacji pacjentów włączonych do badania AURORA przedstawiono w Tabeli 1.

## Wyniki badania

W trakcie badania zmarło łącznie 1296 osób, z czego 648 z przyczyn sercowo-naczyniowych. W trakcie terapii lekiem aktywnym lub przyjmowania placebo zmarło 674 chorych (332 otrzymujących statynę i 342 otrzymujących placebo), zaś u 804 leczonych wystąpiły duże zdarzenia sercowo-naczyniowe. 440 chorych (207 leczonych rosuwastatyną i 233 otrzymujących placebo) zaprzestało stosowania leku z programu po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego (w tym zdarzeń będących punktem końcowym badania), natomiast u 370 chorych (197 z grupy rosuwastatyny i 173 w grupie placebo) przyczyną przerwania leczenia była transplantacja nerek. Średni czas trwania terapii lekiem aktywnym lub przyjmowania placebo wyniósł 2,4 roku (średnio 2,2 roku) [4].

Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania AURORA [4]

|                                 | Rosuwastatyna<br>(1391 osób) | Placebo<br>(1385 osób) |
|---------------------------------|------------------------------|------------------------|
| Wiek (lata)                     | 64,1 (±8,6)                  | 64,3 (±8,7)            |
| Odsetek kobiet (%)              | 38,7                         | 37,0                   |
| Rasa kaukaska (%)               | 84,5                         | 85,3                   |
| Afroamerykanie (%)              | 3,6                          | 3,5                    |
| Azjaci (%)                      | 5,0                          | 5,0                    |
| Latynoamerykanie (%)            | 4,1                          | 4,0                    |
| Pozostali (%)                   | 2,7                          | 2,2                    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )        | 25,4 (±4,7)                  | 25,4 (±5,1)            |
| Palacze papierosów (%)          | 14,5                         | 16,4                   |
| Czas trwania hemodializy (lata) | 3,5 (±3,9)                   | 3,5 (±3,8)             |
| Ciśnienie skurczowe (mmHg)      | 137,1 (±24,5)                | 136,8 (±24,5)          |
| Ciśnienie rozkurczowe (mmHg)    | 75,9 (±12,8)                 | 75,6 (±12,5)           |
| Cholesterol całkowity (mg/dl)   | 176 (±42)                    | 174 (±43)              |
| Cholesterol LDL (mg/dl)         | 100 (±35)                    | 99 (±34)               |
| Cholesterol HDL (mg/dl)         | 45 (±15)                     | 45 (±16)               |
| Triglicerydy (mg/dl)            | 157 (±95)                    | 154 (±97)              |
| hs-CRP (mg/l)                   | 4,8 (2,0-13,6)               | 5,2 (2,1-14,4)         |
| Cukrzyca (%)                    | 27,9                         | 24,8                   |
| Choroba sercowo-naczyniowa (%)  | 39,5                         | 42                     |
| Zawał mięśnia sercowego (%)     | 10,5                         | 9,8                    |
| Rewaskularyzacja wieńcowa (%)   | 5,9                          | 6,6                    |
| Choroba naczyń obwodowych (%)   | 15,3                         | 15,2                   |
| Stosowane leczenie (%)          |                              |                        |
| ACE-inhibitor/Sartan            | 35,8                         | 37,8                   |
| Bloker kanału wapniowego        | 34,6                         | 36,2                   |
| Beta-bloker                     | 38,4                         | 36,0                   |
| Diuretyk                        | 30,8                         | 30,5                   |
| Lek przeciwplatek               | 42,7                         | 41,3                   |
| Witamina D                      | 46,3                         | 47,6                   |
| Substytucja wapnia              | 74,3                         | 74,2                   |
| Sewelamer                       | 28,7                         | 26,4                   |
| Erytropoetyna                   | 86,7                         | 88,5                   |

Po 3 miesiącach leczenia stężenie cholesterolu LDL obniżyło się w odniesieniu do stanu wyjściowego o 42,9% w grupie rosuwastatyny (spadek o  $42 \pm 30$  mg/dl) i o 1,9% w grupie placebo (spadek o  $1,9 \pm 23$  mg/dl);  $p < 0,001$ . Terapia rosuwastatyną wpłynęła także na obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego (o 26,6 vs 0,5% w grupie placebo;  $p < 0,001$ ) i triglicerydów (spadek o 16,2% vs wzrost o 0,9% w grupie placebo;  $p < 0,001$ ) oraz niewielki wzrost stężenia cholesterolu HDL (o 2,9 vs 0,8% w grupie placebo;  $p = 0,045$ ) (Rycina 1).

Średnie wyjściowe stężenie białka C-reaktywnego było podwyższone w obu grupach; po 3 miesiącach wartość hs-CRP obniżyła się o 11,5% w grupie rosuwastatyny (średnio o 0,65 mg/l vs wzrost o 0,21 mg/l w grupie placebo;  $p < 0,001$ ) [4].

Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 396

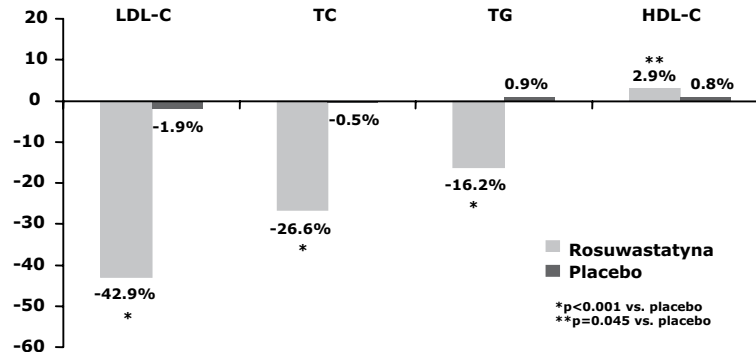
chorych leczonych rosuwastatyną (9,2 zdarzeń na 100 pacjentolat) i 408 chorych w grupie placebo (9,5 zdarzeń na 100 pacjentolat); różnica ta nie była istotna statystycznie (HR dla pierwszorzędnego punktu końcowego w grupie rosuwastatyny vs placebo wyniósł: 0,96; 95% CI: 0,84–1,11;  $p = 0,59$ ) (Rycina 2).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych komponentów pierwszorzędnego punktu końcowego: odsetek zgonów sercowo-naczyniowych w grupie leczonej rosuwastatyną i placebo wyniósł odpowiednio: 7,2 i 7,3 na 100 pacjentolat ( $p = 0,97$ ), niezakończonych zgonem zawałów serca: 2,1 i 2,5 na 100 pacjentolat ( $p = 0,23$ ), a udarów niezakończonych zgonem: 1,2 i 1,1 na 100 pacjentolat ( $p = 0,42$ ).

Zgon z jakiegokolwiek przyczyny odnotowano u 636 chorych w grupie rosuwastatyny (13,5 na 100 pacjento-

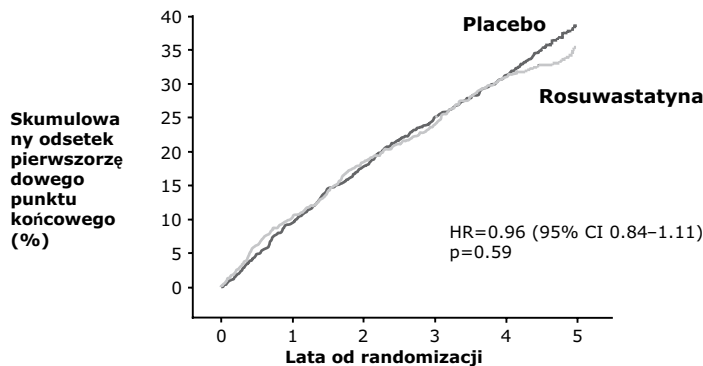
## AURORA

### Zmiany w lipidach po 3 miesiącach



Rycina 1. Zmiany w stężeniach lipidów po 3 miesiącach terapii rosuwastatyną [4]

### AURORA – pierwszorzędowy punkt końcowy



Rycina 2. Brak istotnej statystycznie różnicy w redukcji złożonego punktu końcowego pomiędzy grupą rosuwastatyny i placebo [4]

lat) i 660 chorych otrzymujących placebo (14,0 na 100 pacjentolat). Nie stwierdzono istotnego wpływu leczenia rosuwastyną na śmiertelność całkowitą (HR: 0,96; 95% CI: 0,86–1,07; p=0,51), śmiertelność z przyczyn pozasercowych (HR: 0,92; 95% CI: 0,77–1,09; p=0,34), a także wystąpienie któregośkolwiek z elementów drugorzędowego punktu końcowego [4]. Dane dotyczące efektów działania rosuwastatyny w zakresie wpływu na punkty końcowe badania zebrano w Tabeli 2.

Brak wpływu terapii rosuwastatyną na pierwszorzędowy punkt końcowy obserwowano we wszystkich

predefiniowanych wcześniej grupach chorych, w tym u osób z cukrzycą, istniejącą wcześniej chorobą sercowo-naczyniową, nadciśnieniem tętniczym, hipercholesterolemią czy podwyższonym hs-CRP. Brak odpowiedzi na leczenie rosuwastatyną nie zależał od czasu trwania hemodializoterapii.

Z uwagi na brak wpływu leczenia rosuwastatyną na pierwszorzędowy punkt końcowy badania przeanalizowano związek pomiędzy wartościami lipidogramu i częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych - nie stwierdzono zależności pomiędzy pierwszorzędowym

Tabela 2. Efekty działania rosuwastatyny w zakresie wpływu na punkty końcowe badania [4]

| Obserwowany punkt końcowy badania  | Liczba punktów końcowych (rosuwastatyna) (liczba zdarzeń na 100 pacjentolat) | Liczba punktów końcowych (placebo) (liczba zdarzeń na 100 pacjentolat) | Względne ryzyko (HR – ang. hazard ratio) | 95% przedział ufności (95% CI) | Poziom istotności statystycznej (p) |
|--|--|--|--|--------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy</b>                                       | 396 (9,2)  | 408 (9,5)  | 0,96                                     | 0,84-1,11                      | 0,59                                |
| - zgon sercowo-naczyniowy  | 324 (7,2)  | 324 (7,3)  | 1,00                                     | 0,85-1,16                      | 0,97                                |
| - zawał serca niezakończony zgonem   | 91 (2,1)   | 107 (2,5)  | 0,84                                     | 0,64-1,11                      | 0,23                                |
| - udar mózgu niezakończony zgonem  | 53 (1,2)   | 45 (1,1)   | 1,17                                     | 0,79-1,75                      | 0,42                                |
| <b>Śmiertelność całkowita</b>  | 636 (13,5)   | 660 (14,0)   | 0,96                                     | 0,86-1,07                      | 0,51                                |
| <b>Zgon z przyczyn pozasercowych</b>   | 248 (5,5)  | 268 (6,0)  | 0,92                                     | 0,77-1,09                      | 0,34                                |
| <b>Zabieg z powodu zakrzepicy lub zwężenia dostępu naczyniowego do hemodializy</b> | 390 (10,9)   | 360 (10,0)   | 1,10                                     | 0,95-1,27                      | 0,19                                |
| <b>Rewaskularyzacja wieńcowa lub obwodowa</b>                                      | 148 (3,5)  | 152 (3,6)  | 0,98                                     | 0,78-1,23                      | 0,88                                |

punktem końcowym a zarówno wyjściowym, jak i ocenianym po 3 miesiącach stężeniem cholesterolu LDL (HR na 1 mg/dl wyniósł odpowiednio: 1,0; 95% CI: 0,82–1,29; p=0,83 i 0,95; 95% CI: 0,83–1,09; p=0,48) [4].

W dyskusji autorzy wskazują na ograniczenia badania. Z próby wyłączono chorych otrzymujących wcześniej statynę, którzy mogli stanowić nawet 35–40% chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Do badania włączano osoby powyżej 50. roku życia, wiadomo zaś, że wzrost częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie chorych hemodializowanych jest nieproporcjonalnie większy wśród osób młodszych. Być może ta subpopulacja chorych dializowanych mogłaby odnieść korzyść z terapii rosuwastatyną. Wreszcie zwraca uwagę wysoki odsetek chorych, którzy zaprzestali stosowania ocenianego w badaniu leczenia (główną przyczyną była transplantacja nerek), co również mogło się przyczynić do maskowania potencjalnego korzystnego działania statyny.

Leczenie rosuwastatyną było bezpieczne – nie obserwowano zwiększonego odsetka powikłań ze strony mięśni szkieletowych, rabdomiolizy, dysfunkcji wątroby. Rabdomioliza wystąpiła u 5 chorych (2

z grupy placebo oraz 3 otrzymujących rosuwastatynę). Nie stwierdzono zwiększonego odsetka nowo wykrytych nowotworów. W grupie rosuwastatyny odnotowano nieistotnie wyższą liczbę udarów krwotocznych (12 vs 2 przypadki w grupie placebo, p=0,07) [4].

## Komentarz Autorów

Wyniki badania AURORA są zgodne z obserwacjami z próby klinicznej 4D, w której stosowanie atorwastatyny w dawce 20 mg/dobę u hemodializowanych osób z cukrzycą typu 2 spowodowało wprawdzie istotny, 42-procentowy spadek stężenia cholesterolu LDL, jednakże nie miało wpływu na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych. W kilku wcześniejszych badaniach wykazano korzystne działanie statyny u osób z cukrzycą i mniej zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek. Czyżby zatem statyna przestawała być skuteczna w miarę postępu choroby nerek? Odpowiedzi na to pytanie udzieli być może toczące się badanie SHARP, oceniające wpływ łącznego stosowania simwastatyny i ezetymibu u osób w różnym stadium zaawansowania dysfunkcji nerek. Badanie AURORA (podobnie jak 4D) to kolejna próba, w której nie udało się udowodnić

korzystnego działania statyny w konkretnej populacji chorych (tym razem z niewydolnością nerek). Wcześniejsze próby (CORONA, GISSI-HF) dotyczące chorych z niską frakcją wyrzucania i niewydolnością serca także nie wykazały wpływu statyny na redukcję zdarzeń sercowych pomimo znaczącego obniżenia nieprawidłowych parametrów lipidowych i zapalnych.

Podsumowując, w badaniu AURORA poddano ocenie wpływ rosuwastatyny na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. Pomimo istotnego obniżenia wyjściowego stężenia cholesterolu LDL

oraz białka C-reaktywnego, terapia rosuwastatyną nie przełożyła się na redukcję częstości złożonego punktu końcowego (zawał serca, udar mózgu, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych).

Adres do korespondencji:

Marcin Barylski  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji  
Kardiologicznej  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
e-mail: mbarylski3@wp.pl

### Piśmiennictwo

1. Zoccali C. Endothelial damage, asymmetric dimethylarginine and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Blood Purif* 2002; 20: 469-72.
2. Yamamoto S, Kon V. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 181-8.
3. Wanner C, Krane V, Ruf G, et al. Rationale and design of a trial improving outcome of type 2 diabetics on hemodialysis. *Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie Investigators. Kidney Int Suppl* 1999; 71: S222-6.
4. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395-407.